Инструкция по применению
Клофранил Таблетки 25 мг 50 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Индия
Производитель: SUN Pharmaceutikal Industries
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Кломипрамин
Количество в упаковке: 1

Описание

Круглые, покрытые пленочной оболочкой таблетки голубого цвета, имеющие риску с одной стороны.

Действующее вещество

Кломипрамин

Состав

Каждая таблетка содержит: Действующее вещество: кломипрамина гидрохлорид - 25,00 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 68,00 мг, крахмал кукурузный - 33,318 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) - 5,00 мг, краситель бриллиантовый голубой - 0,02 мг, тальк - 3,00 мг, магния стеарат - 2,00 мг, крахмал кукурузный (высушенный) - 0,40 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 2,50 мг. Оболочка таблетки: титана диоксид - 0,26 мг, гипромеллоза (Е-5 Premium) - 3,16 мг, тальк - 1,00 мг, макрогол 6000 - 0,60 мг, краситель бриллиантовый голубой - 0,20 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Кломипрамин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ). Системная биодоступность неизмененного кломипрамина составляет около 50 %. Такое снижение биодоступности обусловлено эффектом первого прохождения через печень с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. Cmax после приема кломипрамина в дозе 25 мг составляет 63,37±12,71 нг/мл (Tmax 4,83±0, 39 ч). При ежедневном приеме препарата в дозе 75 мг/сут в виде таблеток 25 мг, покрытых пленочной оболочкой, три раза в день, равновесная концентрация кломипрамина в плазме крови устанавливается в диапазоне от 20 до 175 нг/мл. Значения равновесной концентрации активного метаболита N-десметилкломипрамина на 40-85 % выше, чем концентрация кломипрамина. Распределение Связь кломипрамина с белками плазмы крови составляет 97,6 %. кломипрамин распределяется экстенсивно, кажущийся объем распределения составляет около 12-17 л/кг массы тела. Концентрации кломипрамина в спинномозговой жидкости составляют около 2 % от концентраций его в плазме крови. кломипрамин проникает в грудное молоко, где определяется в концентрации, близкой к концентрациям в плазме крови, а также проникает через гематоплацентарный барьер. Метаболизм Кломипрамин метаболизируется, главным образом, путем деметилирования с образованием активного метаболита N-десметилкломипрамина. В этой реакции участвуют несколько изоферментов цитохрома P450, но в основном CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2. кломипрамин и N-десметилкломипрамин гидроксилируются до 8-гидроксикломипромина или 8-гидрокси-N-десметилкломипрамина. кломипрамин также гидроксилируется в положении 2, N-десметилкломипрамин может в дальнейшем деметилироваться до дидесметилкломипрамина. 2- и 8-гидроксиметаболиты экскретируются преимущественно в виде глюкуронидов почками. Биотрансформация двух активных форм препарата, кломипрамина и N-десметилкломипрамина путем образования 2- и 8- гидроксикломипрамина, катализируется изоферментом CYP2D6. Выведение После однократного приема около 2/3 кломипрамина выводится в виде водорастворимых конъюгатов почками и примерно 1/3 дозы - через кишечник. В неизмененном виде почками выводится около 2% дозы кломипрамина и около 0,5% десметилкломипрамина. Период полувыведения кломипрамина из плазмы крови (T1 /2) составляет в среднем 21 ч (диапазон колебаний от 12 до 36 ч), T1/2 десметилклопирамина - в среднем 36 ч. Влияние пищи Прием пищи не оказывает серьезного влияния на фармакокинетику кломипрамина, возможно незначительное замедление всасывания при одновременном приеме. Фармакокинетика у пациентов отдельных групп У пациентов пожилого возраста вследствие снижения интенсивности метаболизма концентрации кломипрамина в плазме выше, чем у пациентов более молодого возраста. При этом терапевтическая равновесная концентрация у пациентов данной категории достигается при применении препарата в более низких дозах, чем у пациентов среднего возраста. Следует с осторожностью применять препарат у

пожилых пациентов. На данный момент нет данных, описывающих особенности фармакокинетики у пациентов с заболеваниями почек. Несмотря на то, что препарат выводится в виде неактивных метаболитов почками и через кишечник, накопление последних может приводить к кумуляции действующего вещества и его активного метаболита. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести с контролем их состояния. Поскольку кломипрамин преимущественно метаболизируется в печени в присутствии изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 и CYP1A2, нарушение функции печени может влиять на фармакокинетику препарата. У пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с осторожностью. Несмотря на то, что влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику препарата углубленно не изучалось, известно, что метаболизм кломипрамина зависит от генетических факторов, которые могут приводить как к изменению метаболизма активного вещества, так и его метаболита. Метаболизм кломипрамина у представителей европеоидной и азиатской (в особенности представителей японской и китайской национальностей) рас может различаться.

Показания

Взрослые Лечение депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой: эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные, инволюционные формы депрессии, депрессия у больных шизофренией и психопатиями, депрессивные синдромы, возникающие в старческом возрасте, обусловленные хроническим болевым синдромом или хроническими соматическими заболеваниями, депрессивные нарушения настроения реактивной, невротической или психопатической природы. Обсессивно-компульсивные синдромы. Фобии. Катаплексия, сопутствующая нарколепсии. Дети и подростки Обсессивно-компульсивные синдромы (с 5 лет). Ночной энурез (только у пациентов в возрасте старше 9 лет и при условии исключения органических причин заболевания). До начала терапии препаратом Клофранил при ночном энурезе у детей и подростков следует оценить соотношение потенциальной пользы и риска для пациента. Следует учитывать возможность проведения альтернативной терапии. В настоящее время не получено достаточных доказательств эффективности и безопасности применения кломипрамина у детей и подростков при лечении депрессивных состояний различной этиологии, протекающих с различной симптоматикой, фобий и панических атак, катаплексии, сопутствующей нарколепсии, и хронического болевого синдрома. Поэтому применение препарата Клофранил у детей и подростков (0-17 лет) при этих показаниях не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком. Перед началом терапии следует устранить гипокалиемию. Режим дозирования и способ применения препарата устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента. Цель лечения состоит в достижении оптимального эффекта при применении как можно более низких доз препарата и осторожном их повышении. Следует соблюдать особую осторожность при повышении доз у пациентов пожилого возраста (у пациентов старше 65 лет применение препарата противопоказано) и подростков, которые в целом более чувствительны к кломипрамину, чем пациенты других возрастных групп. После достижения терапевтического эффекта необходимо проводить поддерживающую терапию оптимальной дозой препарата во избежание развития рецидива. Пациенты с депрессией рецидивирующего течения нуждаются в длительной поддерживающей терапии. Длительность и необходимость проведения терапии должны периодически пересматриваться. С целью снижения риска развития серотонинергической токсичности и возможного удлинения интервала QT не следует превышать рекомендованную дозу препарата. Следует с осторожностью увеличивать дозу препарата Клофранил в случае одновременного применения с другими серотонинергическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT. Следует избегать внезапного прекращения терапии препаратом Клофранил из-за возможного развития синдромов отмены . Снижение дозы препарата после длительного применения должно производиться постепенно, необходим контроль состояния пациента после прекращения терапии. Депрессия, обсессивно-компульсивные синдромы и фобии Начальная доза составляет 50-75 мг в сутки (1 таблетка 2-3 раза в день). Повышать дозу следует последовательно, на 25 мг (1 таблетка) в сутки каждые несколько дней в зависимости от переносимости препарата пациентом, до 100-150 мг в течение первой недели лечения. В тяжелых случаях суточная доза может быть повышена до 250 мг. После достижения достоверного улучшения состояния следует привести суточную дозу к поддерживающей, которая составляет 50- 100 мг в сутки. Катаплексия, сопутствующая нарколепсии Суточная доза кломипрамина у данной категории пациентов составляет 25 - 75 мг. Дети и подростки Следует соблюдать особую осторожность при повышении дозы у подростков, которые в целом более чувствительны к препарату Клофранил, чем пациенты промежуточных возрастных групп. Обсессивно-компульсивные синдромы Начальная доза кломипрамина у пациентов данной категории составляет 25 мг в сутки, которую постепенно повышают в течение первых двух недель применения (суточную дозу делят на несколько приемов) в зависимости от переносимости, до максимальной суточной дозы из расчета 3 мг/кг или 100 мг в зависимости от того, какая доза меньше. В течение нескольких последующих недель суточную дозу

постепенно повышают до максимальной суточной дозы из расчета 3 мг/кг или 200 мг в зависимости от того, какая доза меньше. Ночной энурез Начальная суточная доза препарата Клофранил в первую неделю лечения для детей в возрасте 9-12 лет составляет 25-50 мг, для детей старше 12 лет - 25-75 мг. Применение более высоких доз показано тем пациентам, у которых полностью отсутствует клинический эффект. Как правило, суточную дозу препарата принимают одномоментно после ужина, но в тех случаях, когда непроизвольное мочеиспускание отмечается в ранние ночные часы, часть дозы следует принять раньше - в 16 часов. После достижения желаемого эффекта лечение следует продолжать в течение 1-3 месяцев, постепенно снижая дозу препарата. Применение у пациентов особых групп Пациенты пожилого возраста В связи наличием более выраженного терапевтического ответа у пациентов пожилого возраста, чем у пациентов других возрастных групп, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов данной категории, а также при повышении дозы препарата Клофранил. Применение препарата у пациентов старше 65 лет противопоказано. Применение у пациентов с нарушением функции печени и почек Следует соблюдать осторожность при применении препарата Клофранил у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кломипрамину или любым другим компоненентам препарата, перекрестная повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам из группы дибензазепина. Одновременное применение с антиаритмическими средствами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (такими как хинидин и пропафенон). Одновременное применение селективных и неселективных ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) необратимого действия, а также в период менее 14 дней до и после их применения. Противопоказано также одновременное применение селективных ингибиторов МАО А обратимого действия (таких как моклобемид) и неселективных ингибиторов МАО обратимого действия (таких как линезолид). Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Врожденный синдром удлинения интервала QT. Острая интоксикация препаратами, подавляющими функцию ЦНС (например, снотворными, анальгезирующими центрального действия, психотропными средствами) или этанолом. Острая задержка мочи. Гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи. Острый делирий. Закрытоугольная глаукома без лечения. Стеноз привратника желудка. Паралитическая непроходимость кишечника. Не рекомендуют применять препарат при беременности и в период грудного вскармливания. В связи с невозможностью подбора начальной дозы противопоказано применение препарата Клофранил у пациентов следующих групп: у детей по всем показаниям, кроме обсессивно-компульсивных синдромов (у детей с 5 лет) и ночного энуреза (у детей с 9 лет), у пациентов в возрасте ⩾65 лет. Не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Опыт применения кломипрамина в период беременности ограничен. Поскольку имеются отдельные сообщения о возможной связи между приемом трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода, следует избегать использования препарата Клофранил в период беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери несомненно превышает потенциальный риск для плода. В тех случаях, когда мать принимала трициклические антидепрессанты в период беременности вплоть до наступления родов, у новорожденных в течение первых нескольких часов или дней жизни развивался синдром отмены , проявлявшийся одышкой, сонливостью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, повышением или снижением АД, тремором, спастическими явлениями или судорогами. Во избежание развития данного синдрома, препарат Клофранил следует, по возможности, постепенно отменить, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов. Так как активное вещество препарата проникает в грудное молоко, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо постепенно отменить препарат Клофранил.

Побочные действия

Наблюдающиеся нежелательные явления (НЯ) обычно слабо выражены и носят преходящий характер, проходят в ходе продолжения лечения или после снижения дозы препарата. Они не всегда коррелируют с концентрацией активного вещества в плазме крови или с дозой препарата. Некоторые НЯ, такие как чувство усталости, нарушения сна, ажитация, тревожность, запор, сухость во рту, часто бывает трудно отличить от проявлений депрессии. В случае развития серьезных реакций со стороны нервной системы или психического статуса препарат Клофранил должен быть отменен. Для оценки частоты развития НЯ использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): возникающие очень часто - ≥1/10, часто - 1/100 - Нарушения психики: очень часто - беспокойство, часто - спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревога, ажитация, нарушения сна, маниакальное расстройство, гипоманиакальные состояния, агрессивность, деперсонализация, ухудшение течения депрессии, бессонница, кошмарные сновидения, делирий, нечасто - активация психотических симптомов. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, тремор, головная боль, миоклонус, патологическая сонливость, часто - нарушения речи, парестезии, повышение тонуса мышц, дисгевзия, нарушения памяти, нарушение концентрации внимания, нечасто - судороги, атаксия, очень редко - злокачественный нейролептический синдром. Нарушения со стороны сердца: часто - синусовая

тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, клинически незначимые изменения на ЭКГ (например, интервала ST или зубца Т) у пациентов без патологии сердца, нечасто - аритмии, повышение АД, очень редко - нарушения внутрисердечной проводимости (например, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса, желудочковая тахикардия типа пирует (torsade des pointes), особенно у пациентов с гипокалиемией). Нарушения со стороны сосудов: часто - приливы . Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - шум в ушах. Нарушения со стороны органа зрения: очень часто - нарушение аккомодации, нечеткость зрения, часто - мидриаз, очень редко - глаукома. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, сухость во рту, запор, часто - рвота, абдоминальные нарушения, диарея. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит с желтухой или без нее. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - повышенное потоотделение, часто - аллергический дерматит (сыпь, крапивница), реакции фотосенсибилизации, зуд, очень редко - пурпура. Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - повышение аппетита, часто - снижение аппетита. Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, включая снижение АД. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение мочеиспускания, очень редко - задержка мочи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - мышечная слабость. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто - нарушение либидо, эректильная дисфункция, часто - галакторея, увеличение молочных (грудных) желез. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - зевота, очень редко - аллергический альвеолит (пневмонит) с/без эозинофилии. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - усталость, очень редко - отеки (местные или общие), выпадение волос, гиперпирексия. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - увеличение массы тела, часто - повышение активности печеночных трансаминаз, очень редко - патологические изменения на электроэнцефалограмме. На основе спонтанных сообщений, получаемых в пострегистрационный период, выявлены следующие нежелательные явления, частота которых вследствие неточного количества пациентов не может быть установлена. Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром, экстрапирамидные симптомы (включая атаксию и позднюю дискинезию). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз (как осложнение злокачественного нейролептического синдрома). Нарушения со

стороны половых органов и молочных железы: анэякуляция, задержка эякуляции. Лабораторные и инструментачъные данные: повышение концентрации пролактина в плазме крови. Синдром отмены : после внезапной отмены или быстрого снижения дозы кломипрамина часто возникают следующие симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, бессонница, головная боль, раздражительность, тревожность. Переломы костей У пациентов в возрасте старше 50 лет, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты, отмечался повышенный риск переломов, механизм возникновения которого неизвестен. Пациенты пожилого возраста Пожилые пациенты особенно подвержены антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим эффектам препарата или влиянию его на сердечно-сосудистую систему. Метаболизм и выведение лекарственных препаратов у пациентов данной категории могут быть замедлены, что может привести к повышению концентрации препарата в плазме крови при применении терапевтических доз. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы, развивающиеся при передозировке препаратом Клофранил, сходны с теми, которые описаны при передозировке другими трициклическими антидепрессантами. Главными осложнениями являются нарушения со стороны сердца и неврологические расстройства. У детей случайный прием любой дозы препарата внутрь должен расцениваться как весьма серьезное и грозящее летальным исходом событие. Симптомы Симптомы обычно появляются в пределах 4 ч после приема препарата и достигают максимальной выраженности по прошествии 24 ч. Вследствие замедленного всасывания (м-холиноблокирующее действие препарата), продолжительного периода полувыведения и гепатоэнтеральной рециркуляции активного вещества, период времени, в течение которого пациент остается в зоне риска , составляет 4-6 дней. Могут наблюдаться следующие симптомы. Со стороны центральной нервной системы: сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, ажитация, оживление рефлексов, ригидность мышц, хореоатетоидные движения, судороги. Кроме того, могут наблюдаться проявления серотонинового синдрома (повышение температуры тела, миоклонус, делирий, кома). Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, тахикардия, удлинение интервала QTc, аритмии (включая torsade de points) нарушения внутрисердечной проводимости, шок, сердечная недостаточность, в очень редких случаях - остановка сердца. Кроме того, возможны угнетение дыхания, цианоз, рвота, лихорадка, мидриаз, потливость, олигурия или анурия. Лечение Специфического антидота не существует, лечение

является, в основном, симптоматическим и поддерживающим. При подозрении на передозировку препаратом Клофранил, особенно у детей, пациента следует госпитализировать и внимательно наблюдать в течение как минимум 72 ч. Если пациент в сознании, следует как можно раньше провести промывание желудка или вызвать рвоту. В связи с повышением риска развития судорог применение активированного угля является более предпочтительной мерой лечения по сравнению с промыванием желудка. Применение активированного угля и промывание желудка эффективно в течение 1 часа после приема препарата. Если пациент без сознания, перед началом промывания желудка следует для профилактики аспирации провести интубацию трахеи при помощи трубки с манжетой, рвоту в этом случае не вызывают. Указанные мероприятия рекомендуется проводить даже в том случае, если с момента передозировки прошло 12 ч или более, так как м-холиноблокирующее действие препарата может замедлять опорожнение желудка. Для уменьшения всасывания препарата полезно использование активированного угля. При развитии артериальной гипотензии и/или желудочковой аритмии с расширением комплекса QRS на ЭКЕ более 100 мс с целью лечения вводят раствор натрия бикарбоната из расчета 1 ммоль /кг одномоментно или в виде кратковременной инфузии (5 минут). Процедуру можно проводить повторно до нормализации АД и показателей ЭКЕ, под контролем pH артериальной крови, который не должен превышать 7,55. Возможно также внутривенное введение лидокаина. У пациентов с брадиаритмией возможно использование временного электрокардиостимулятора. При развитии полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (torsade des pointes) показано однократное внутривенное введение 0,5 - 1,5 г магния сульфата. При развитии судорог с целью лечения следует провести внутривенную инфузию бензодиазепина. В случае развития комы и/или остановки дыхания следует провести интубацию трахеи и начать искусственную вентиляцию легких. Применять гипервентиляцию с целью коррекции pH крови следует только без одновременного применения бикарбоната (риск развития алкалоза тяжелой степени). С тех пор, как появились сообщения о том, что физостигмин может вызывать выраженную брадикардию, асистолию и судороги, применять этот препарат для лечения передозировки препаратом Клофранил не рекомендуется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны, так как концентрации кломипрамина в плазме крови низкие.

Взаимодействие с другими препаратами

Противопоказанные лекарственные взаимодействия Ингибиторы МАО (линезолид, фуразолидон и др). Не следует применять препарат Клофранил в течение, по крайней мере, 2 недель после отмены ингибиторов МАО из-за риска развития таких тяжелых симптомов и состояний, как гипертонический криз, повышение температуры тела, а

также симптомов серотонинового синдрома: миоклонуса, ажитации, судорог, делирия и комы. Такого же правила следует придерживаться в том случае, если ингибитор МАО назначается после предшествующего лечения препаратом Клофранил. В любом из этих случаев начальная доза препарата Клофранил или ингибиторов МАО должна быть низкой, ее следует повышать постепенно, под постоянным контролем эффектов препарата. Существующий опыт показывает, что применение препарата Клофранил возможно не ранее, чем через 24 часа после отмены ингибиторов МАО обратимого действия, таких как моклобемид. Но, если ингибитор МАО А обратимого действия применяют после отмены препарата Клофранил, продолжительность перерыва должна составлять минимум 2 недели. Линезолид (являющийся неселективным ингибитором МАО обратимого действия) не следует применять одновременно с кломипрамином. Лекарственные препараты, не рекомендованные к одновременному применению Антиаритмические препараты (например, хинидин и пропафенон) не следует применять одновременно с трициклическими антидепрессантами, так как они являются мощными ингибиторами изофермента CYP2D6. Диуретические препараты могут привести к возникновению гипокалиемии, которая, в свою очередь, увеличивает риск удлинения интервала QTc и развитию аритмий torsade des pointes . Коррекцию гипокалиемии следует проводить до начала терапии препаратом. Возможно возникновение необходимости коррекции других нарушений водноэлектролитного баланса, например гипомагниемии, до начала терапии препаратом. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин) ингибируют изофермент CYP2D6, другие препараты указанной группы (например, флувоксамин) ингибируют также изоферменты CYP1A2, CYP2C19, что может привести к увеличению концентрации кломипрамина в плазме крови и развитию соответствующих нежелательных эффектов. Наблюдалось 4-кратное увеличение равновесной концентрации кломипрамина при одновременном приеме с флувоксамином (концентрация N-десметилкломипрамина снижалась в 2 раза). При одновременном применении кломипрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина, трициклическими антидепрессантами и препаратами лития, возможно развитие серотонинового синдрома. При необходимости применения флуоксетина, рекомендуется делать двух-трехнедельный перерыв между применением кломипрамина и флуоксетина - закончить применение флуоксетина за 2-3 недели до начала терапии кломипрамином или начать терапию флуоксетином через 2-3 недели после окончания лечения кломипрамином. Одновременное применение препарата Клофранил с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может привести к усилению воздействия на серотониновую систему. Возможные лекарственные взаимодействия Взаимодействия, усиливающие терапевтические эффекты препарата Клофранил Одновременное применение с

ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентраций обоих активных компонентов до трехкратной величины у лиц с фенотипом быстрого метаболизатора дебризохина/спартеина. При этом у данных пациентов метаболизм снижается до уровня, характерного для лиц с фенотипом слабого метаболизатора. Предполагается, что одновременный прием с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к повышению концентрации кломипрамина и снижению концентрации N-десметилкломипрамина, что в целом не влияет на фармакологические показатели. При одновременном применении препарата Клофранил, с противогрибковым препаратом тербинафин (мощным ингибитором изофермента CYP2D6) в форме для приема внутрь возможно увеличение экспозиции и кумуляции кломипрамина и его N-деметилированного метаболита. При применении кломипрамина вместе с тербинафином требуется коррекция дозы кломипрамина. Одновременное применение с блокатором H2-гистаминовых рецепторов циметидином (который является ингибитором некоторых изоферментов цитохрома P450, в том числе CYP2D6 и CYP3A4) может приводить к увеличению концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов, в связи с чем требуется снижение дозы последних. Нет данных, подтверждающих взаимодействие между кломипрамином (в дозе 25 мг в сутки) и пероральными контрацептивами (15 или 30 мкг этинилэстрадиола в сутки) при постоянном приеме последних. Нет данных о том. что эстрогены являются ингибиторами CYP2D6, основного изофермента, участвующего в элиминации кломипрамина, поэтому нет оснований ожидать их взаимодействия. Хотя при одновременном применении трициклического антидепрессанта имипрамина и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки), в некоторых случаях сообщалось об усугублении побочных эффектов и усилении терапевтического эффекта антидепрессанта. Неизвестно, являются ли эти данные значимыми в отношении одновременного применения кломипрамина и эстрогенов в низких дозах. При совместном применении трициклических антидепрессантов и эстрогенов в высоких дозах (50 мкг в сутки) рекомендуется проводить контроль терапевтического действия антидепрессантов, и, при необходимости, коррекцию режима дозирования. Одновременное применение нейролептиков (например, производных фенотиазина) может приводить к увеличению концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов, снижению судорожного порога и возникновению судорог. Комбинация с тиоридазином может привести к развитию тяжелых нарушений сердечного ритма. Метилфенидат может способствовать повышению концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, возможно, за счет подавления их метаболизма. При одновременном применении указанных препаратов возможно повышение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови, при этом может потребоваться снижения дозы последних. При одновременном применении вальпроевой кислоты и кломипрамина

возможно ингибирование изофермента CYP2C и/или уридилдифосфатглюкуронилтрансферазы, что может привести к повышению концентрации кломипрамина и десметилкломипрамина в плазме крови. Одновременное применение кломипрамина и грейпфрута, грейпфрутового или клюквенного сока может привести к повышению концентрации кломипрамина в плазме крови. Лекарственные взаимодействия, снижающие терапевтические эффекты препарата Клофранил Одновременное применение кломипрамина с индукторами изоферментов CYP3A и CYP2C, такими как рифампицин или противосудорожные лекарственные средства (например, барбитураты (фенобарбитал), карбамазепин и фенитоин, которые являются индукторами изоферментов цитохрома P450, а именно, CYP3A4 CYP2C19), может приводить к ускорению метаболизма, снижению концентрации кломипрамина в плазме крови и снижению эффективности препарата Клофранил. Индукторы изофермента CYP1A2 (например, никотин/другие компоненты сигаретного дыма) снижают концентрации препаратов, имеющих трициклическую структуру, в плазме крови. Равновесная концентрация кломипрамина у курящих сигареты пациентов в 2 раза ниже таковой у некурящих (концентрация N-десметилкломипрамина не менялась). При одновременном применении ионно-обменных смол (например, колестирамина или колестипола) возможно снижение концентрации кломипрамина в сыворотке крови. Рекомендовано применять кромипрамин как минимум за 2 ч до или через 4-6 ч после применения смол. Зверобой продырявленный может приводить к снижению плазменной концентрации кломипрамина при одновременном применении. Лекарственные взаимодействия, не оказывающие влияния на препарат Клофранил Трициклические антидепрессанты могут потенцировать действие препаратов, обладающих м-холиноблокирующим действием (например, производных фенотиазина, противопаркинсонических препаратов, атропина, биперидена, блокаторов H1-гистаминовых рецепторов) на орган зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь. Кроме того, при одновременном применении вышеуказанных препаратов возникает риск развития гипертермии. Кломипрамин может снижать или полностью устранять антигипертензивное действие гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и метилдопы. Поэтому в тех случаях, когда одновременно с приемом кломипрамина требуется лечение артериальной гипертензии, следует применять лекарственные средства других классов (например, вазодилататоры или бета-адреноблокаторы). Трициклические антидепрессанты могут усиливать действие этанола и других средств, обладающих угнетающим влиянием на ЦНС (например, барбитуратов, бензодиазепинов или средств для наркоза). Кломипрамин может усиливать действие на сердечно-сосудистую систему эпинефрина, норэпинефрина. изопреналина, эфедрина или фенилэфрина (в том числе и тогда, когда эти вещества входят в состав местных анестетиков). Некоторые трициклические антидепрессанты могут усиливать антикоагулянтное действие

производных кумарина (например, варфарин), возможно путем ингибирования их метаболизма (изофермент CYP2C9). Нет данных, доказывающих способность кломипрамина ингибировать метаболизм антикоагулянтов (варфарин). Тем не менее, при применении этого класса лекарственных средств рекомендуется мониторирование концентрации протромбина в плазме крови. Кроме того, кломипрамин является in vitro и in vivo ингибитором активности изофермента CYP2D6 (окисление спартеина). Таким образом, кломипрамин может повышать концентрацию одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием CYP2D6.

Особые указания

В случае выраженной депрессии существует риск суицидальных попыток, который может сохраняться вплоть до достижения достоверной ремиссии. У пациентов с депрессией, как у взрослых, так и у детей, может наблюдаться усиление депрессии и /или суицидального поведения или других нарушений психики вне зависимости от того, получают они терапию антидепрессантами или нет. Антидепрессанты увеличивали риск суицидальных мыслей и суицидального поведения в краткосрочных исследованиях у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет с депрессиями и другими психическими заболеваниями. Всех пациентов, принимающих препарат Клофранил, по любому из показаний, следует наблюдать на предмет ухудшения клинической картины, суицидального поведения и других нарушений психики, особенно в начальной фазе терапии или при изменении дозы препарата. У таких пациентов следует оценивать необходимость изменения режима терапии, включая возможность отмены препарата, особенно если симптомы ярко выражены, появились внезапно или не наблюдались у пациента исходно. Семьи и опекуны пациентов (как детей, так и взрослых), принимающих антидепрессанты по психиатрическим и непсихиатрическим показаниям, должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за пациентами из-за риска возникновения других психиатрических симптомов, в том числе и суицидального поведения, и немедленно сообщать о таких симптомах лечащему врачу. При выписке рецепта следует указывать минимальное количество таблеток, чтобы уменьшить риск передозировки, при этом необходимо соблюдать адекватный режим терапии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при передозировке кломипрамином летальные исходы случаются реже, чем при передозировке другими трициклическими антидепрессантами. У многих пациентов с паническими расстройствами в начале лечения может отмечаться усиление тревоги. Такое парадоксальное усиление тревоги наиболее выражено в первые дни терапии и обычно стихает в течение двух недель. У пациентов с шизофренией, получающих трициклические антидепрессанты, иногда

отмечается активация психоза. Известно, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством, принимающих трициклические антидепрессанты, в период депрессивной фазы могут развиваться маниакальные или гипоманиакальные состояния. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Клофранил или его отмена и применение антипсихотической терапии. После купирования указанных состояний, при необходимости, лечение препаратом может быть возобновлено в низких дозах. У предрасположенных и пожилых пациентов трициклические антидепрессанты могут провоцировать развитие лекарственных делириозных психозов, преимущественно в ночное время. После отмены препарата указанная симптоматика исчезает в течение нескольких дней. Серотониновый синдром В связи с риском развития серотонинергической токсичности следует придерживаться рекомендованного режима дозирования. При одновременном применении кломипрамина с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты или препараты лития, возможно развитие серотонинового синдрома, проявляющегося гипертермией, миоклонусом, ажитацией, судорогами, делирием, комой. При необходимости применения флуоксетина рекомендуется делать перерыв от двух до трех недель до и после применения флуоксетина. Заболевания сердечно-сосудистой системы С особой осторожностью следует применять препарат Клофранил у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прежде всего, с недостаточностью кровообращения, нарушениями проводимости (например, атриовентрикулярной блокадой I-III степени) и аритмиями. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать показатели работы сердца и ЭКГ. При применении препарата Клофранил в дозах, превышающих терапевтические, или в том случае, если концентрация кломипрамина в плазме превышает терапевтическую, существует риск удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа пируэт (torsade des pointes). Это наблюдается в случае одновременного применения с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. В связи с этим необходимо избегать одновременного применения кломипрамина и препаратов, вызывающих его кумуляцию. Также необходимо избегать одновременного применения с препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc. Установлено, что гипокалиемия является фактором риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой тахикардии типа пируэт (torsade des pointes), В связи с вышесказанным, гипокалиемия должна быть устранена до начала терапии препаратом Клофранил. Из-за риска удлинения интервала QTc и развития серотонинового синдрома следует придерживаться рекомендуемых доз и с осторожностью повышать дозу при одновременном применении с препаратами,

удлиняющими интервал QT, и серотонинергическими препаратами соответственно. Перед началом терапии препаратом Клофранил рекомендуется измерить АД, поскольку у пациентов с ортостатической гипотензией или лабильностью сердечно-сосудистой системы может отмечаться резкое снижение АД. У пожилых пациентов следует проводить контроль показателей функции сердца и ЭКГ. Судороги Известно, что трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, поэтому препарат Клофранил должен применяться с особой осторожностью у пациентов с эпилепсией, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например, при повреждениях головного мозга различной этиологии, одновременном применении нейролептических средств, в период отказа от алкоголя или отмены препаратов, обладающих противосудорожными свойствами (например, бензодиазепинов). Считается, что возникновение судорог зависит от дозы препарата. В связи с этим не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата Клофранил. Также как и другие трициклические антидепрессанты, препарат Клофранил применяют в сочетании с электросудорожной терапией только при условии тщательного медицинского наблюдения. М-холиноблокирующее действие Поскольку препарат обладает м-холиноблокирующими свойствами, его следует применять с особой осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме или задержке мочи (например, вследствие заболеваний предстательной железы). Возможно также снижение слезоотделения и накопление слизистого секрета, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами. Необходимо с осторожностью применять трициклические антидепрессанты у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и при лечении пациентов с опухолями мозгового слоя надпочечников (например, феохромоцитомой, нейробластомой) из-за риска развития гипертонического криза. У пациентов с заболеваниями печени рекомендуется периодический лабораторный контроль активности печеночных ферментов, у пациентов с патологией почек - показателей функции почек. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипертиреозом, или получающих препараты гормонов щитовидной железы, возможно появление кардиотоксического действия. Необходима осторожность при применении препарата Клофранил у пациентов с хроническим запором. Трициклические антидепрессанты могут вызывать паралитическую кишечную непроходимость, особенно у пожилых пациентов и пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим. Хотя об изменениях количества лейкоцитов в крови в период лечения кломипрамином сообщалось лишь в отдельных случаях, рекомендуется периодическое исследование состава периферической крови и внимание к таким симптомам, как лихорадка и боль в горле, особенно в первые месяцы терапии или при длительном применении препарата. Перед проведением

общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Клофранил. Сообщалось об увеличении частоты развития кариеса зубов при длительном лечении трициклическими антидепрессантами. Поэтому в случае длительной терапии препаратом Клофранил рекомендуется регулярный осмотр пациента стоматологом. Следует учитывать, что этанол также может усиливать нежелательные явления препарата на ЦНС, такие как нечеткость зрения, сонливость и др. Следует избегать резкой отмены препарата Клофранил из-за риска развития возможных неблагоприятных реакций. Если принято решение прекратить лечение, препарат следует отменять постепенно, настолько быстро, насколько это позволяет клиническая ситуация, но при этом следует учитывать, что резкая отмена препарата может сопровождаться развитием определенных симптомов. Применение у детей Опыта применения кломипрамина у детей в возрасте до 5 лет не имеется. Данных о влиянии длительного лечения кломипрамином на рост, развитие, когнитивные функции и поведение детей и подростков младше 18 лет нет.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: При возникновении на фоне применения препарата Клофранил сонливости, нечеткости зрения и других нарушений со стороны ЦНС (нарушение внимания, спутанность сознания, дезориентация, аггравация депрессии, делирий и т. д.), пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от выполнения иных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.